

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
Direktor: Professor Dr. Kuschinsky

Über den Einfluß von Progesteronbisguanylhydrazon auf die neuromuskuläre Übertragung nebst kritischer Sichtung der Literatur

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Frank Bäck
aus Görlitz

Mainz 1968

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
Direktor: Professor Dr. Kuschinsky

Über den Einfluß von Progesteronbisguanylhydrazon
auf die neuromuskuläre Übertragung
nebst kritischer Sichtung der Literatur

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Frank Bäck

aus Görlitz

Mainz 1968



Dekan : Prof. Dr. Dr. Thews

Referent : Priv. Doz. Dr. H. Reuter

Korreferent : Prof. Dr. G. Kuschinsky

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Methodik	6
Versuchsergebnisse	
I. Isolierte, chronisch denervierte Zwerch= felle von Ratten	9
1) Konzentrations-Wirkungsbeziehung von Progesteronbisguanylhydrazon	12
2) Der Einfluß von d-Tubocurarin auf die Kontraktur durch Progesteronbisgua= nylhydrazon	17
3) Der Einfluß von Procain auf die Kon= traktur durch Progesteronbisguanyl= hydrazon	20
4) Der Einfluß von Calcium-Ionen auf die Kontraktur durch Progesteronbisguanyl= hydrazon	22
5) Die kontrakturdämpfende Wirkung von Progesteronbisguanylhydrazon	26
II. Phrenicus-Zwerchfell-Präparat der Ratte	36
1) Hemmung der neuromuskulären Erregungs= übertragung durch Progesteronbisguanyl= hydrazon	37

2) Der Einfluß von Prostigmin auf die
neuromuskuläre Blockade durch Pro=
gesteronbisguanylhyaazon

42

Besprechung der Versuchsergebnisse

44

Zusammenfassung

49

Literaturverzeichnis

51

EINLEITUNG

1964 untersuchten EHMER, JAHR, KUSCHINSKY, LÜLLMANN, REUTER und WOLLERT die Wirkung von Progesteronbisguanylhydrazon (Progesteronbiguazon) auf Herzen von Meerschweinchen, Ratten, Kaninchen und jungen Katzen. Die Effekte der genannten Substanz waren denen, die man bisher bei der Verwendung von Digitalisglykosiden gesehen hatte, weitgehend vergleichbar, obwohl das Molekül von Progesteronbiguazon weder einen Laktonring noch einen Zucker in glykosidischer Bindung besaß. Die Autoren begründeten die Wirkung mit einer Gemeinsamkeit in der Elektronenkonfiguration. Beide Verbindungen wiesen an zwei Stellen lockere Elektronen (Elektronenwolken) auf, die beim Herzglykosid durch die konjugierte Doppelbindung im Laktonring und das Sauerstoffatom in 3-Stellung, sowie beim Progesteronbiguazon durch die konjugierten Doppelbindungen in den Guanylhydrazonresten in 3- und 20-Stellung vorlagen. Die Zentren waren jeweils etwa 12 Å voneinander entfernt.

Betrachtete man das Molekül unter dem Gesichtspunkt einer möglichen Wirkung auf den neuromuskulären Rezeptor am Skelettmuskel, so fiel auf, daß Progesteronbiguazon wie viele Muskelrelaxantien ebenfalls über zwei quaternäre Stickstoffatome verfügte (Abb.1). Die Entfernung von ca. 12,5-13 Å zwischen den betreffenden Stickstoffatomen, in denen die positive Ladung hauptsächlich lo-

kalisiert war, kam der im Curare- und Dekamethonium(C10)-Molekül sehr nahe (s.u.). So konnte zunächst vom molekularen Aufbau her eine ähnliche Wirkung auf die neuromuskuläre Übertragung vermutet werden.

Für den Einfluß von Substanzen auf die Endplattenregion bzw. auf die Muskelfaser-Membran sind im allgemeinen zwei Wirkungsmechanismen zu unterscheiden. Eine Reihe von Stoffen depolarisieren die Muskelfaser-Membran indirekt auf dem Weg über die neuromuskuläre Synapse und direkt nach chronischer Denervation des Muskels. Als ihr hauptsächlicher und physiologischer Vertreter gilt Acetylcholin (ACh). Weitere prinzipiell gleich wirkende Substanzen sind die Cholinester Metacholin, Carbacholin und Betanecol.

Dem Wirkungsmechanismus von Acetylcholin steht andererseits der von Curare gegenüber. Curare blockiert die neuromuskuläre Erregungsübertragung und die Depolarisation der Muskelfaser-Membran. Es handelt sich hierbei um eine kompetitive Blockade des entsprechenden Rezeptors, so daß eine Depolarisation durch Acetylcholin und ähnlich wirkende Stoffe in gleichen Konzentrationen nicht hervorgerufen werden kann. Erst in wesentlich höheren Konzentrationen vermögen sie Curare wieder vom Rezeptor zu verdrängen und ihrerseits wirksam zu werden. Mit elektrophysiologischen Methoden ließen sich jedoch keine Eigenwirkungen von Curare an der Muskelfaser-Membran

sowohl der normalen als auch der denervierten Muskulatur feststellen (JARCHO et al. (1950); PATON (1951); KLAUS, LÜLLMANN und MUSCHOLL (1961)).

Von der molekularen Struktur her wurden von BOVET und BOVET-NITTI (1948), BOVET (1951), JARCHO et al. (1951) und RANDALL (1951) als Voraussetzung für eine qualitative und quantitative Curare-Eigenschaft einer Verbindung die Existenz von mehr als einem quaternären Stickstoffatom sowie ein optimaler Abstand zwischen den Stickstoffatomen gefordert.

Ähnliches galt für Verbindungen, welche an der neuromuskulären Endplatte und an der Muskelfaser-Membran die Eigenschaften sowohl von Acetylcholin als auch von Curare mehr oder weniger in sich vereinigten. Stellvertretend sei Dekamethonium erwähnt. Unter dem Einfluß der Substanz zeigte sich 1. eine Verminderung des Membranpotentials bzw. eine Kontraktur, 2. wurde eine weitere Erregungsübertragung verhindert (PATON und ZAIMIS (1949); JARCHO et al. (1950); PATON (1951); JARCHO et al. (1951) und ZAIMIS (1951)).

Letzterer Effekt sollte jedoch nicht nur, wie ursprünglich angenommen, durch eine langanhaltende Depolarisation, sondern auch durch eine kompetitive, curareartige Komponente zustandekommen, die die Depolarisationslähmung zeitlich überdauert (ZAIMIS (1953); STUMPF und KRAUPP (1956)).

Mit der Art und der Lokalisation der Dekamethonium-Effekte stehen ebenfalls einige Strukturfaktoren in Zusammenhang. BARLOW und ING (1948), BOVET (1951) und PATON und ZAIMIS (1952) wiesen darauf hin, daß eine optimale Dekamethonium-Wirkung nur dann zu erwarten sei, wenn das Molekül über mindestens zwei Ammonium-Gruppen verfüge, die von einer Kohlenwasserstoff-Kette mit zehn Kohlenstoff-Atomen als „Trägermolekül“ auseinandergehalten würden. Bei gestreckter Kohlenwasserstoff-Kette beträgt der Abstand der beiden quaternären Stickstoffatome ca. 14 Å.

Die Stickstoffatome nehmen bezüglich der Wirkungsspezifität einen wichtigen Platz ein. So erwiesen sich nach GINZEL et al. (1953) Phosphoniumbasen in der Regel als wirkungsschwächer und mehr kontrakturantagonistisch gegenüber den entsprechenden Ammoniumverbindungen. Gleiche Erfahrungen machten DELLA BELLA, VILLAM und ZUANAZZI (1956) mit Sulphoniumbasen. Den möglichen Substituenten der Wirkgruppen und der interquaternären Struktur wurde ähnlich modifizierende Bedeutung beigemessen.

Auf weitere Einzelheiten und Beispiele wird in der Diskussion am Ende der Arbeit eingegangen.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob Progesteronbisguanylhydrazon Acetylcholin- oder Curare-ähnliche Wirkung an isolierten Rattenzwerchfellen aufweist.

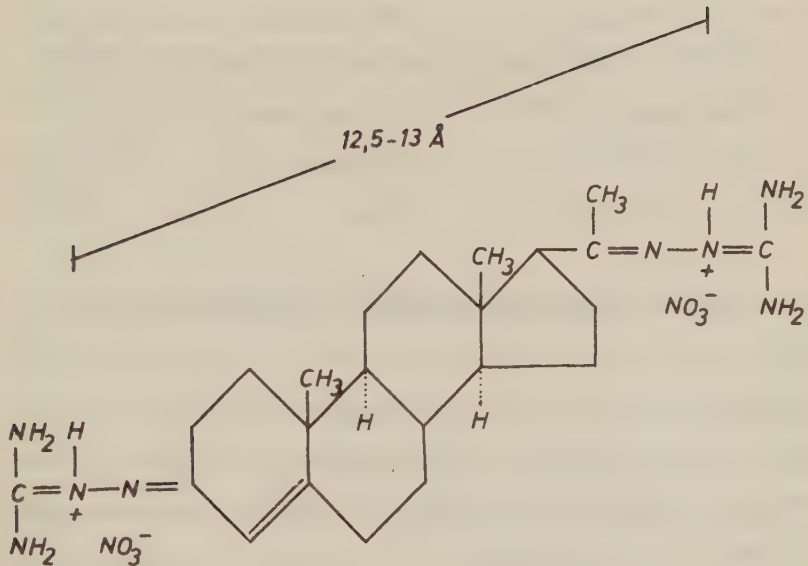


Abb. 1:

Strukturformel von Progesteronbisguanyldiazid mit
angegebener Entfernung zwischen den quaternären Stick-
stoffatomen

METHODIK

1) Phrenicus-Exhärese bei Ratten

Die Denervierung der rechten Zwerchfellhälfte der Ratten (Gewicht: 150-180 g) wurde in Äthernarkose gemäß der von MUSCHOLL und LÜLLMANN beschriebenen Technik vorgenommen. Die Zeit zwischen Operation und Versuchsbeginn betrug normalerweise 10-15 Tage, in Ausnahmefällen, auf die gesondert hingewiesen wird, 20-30 Tage.

2) isolierte, chronisch denervierte Zwerchfelle von Ratten

Die Untersuchungen wurden an isolierten, chronisch denervierten Zwerchfellen von Albinoratten durchgeführt. Die überwiegende Anzahl der Ratten hatte weibliches Geschlecht. Unmittelbar vor dem Versuch wurden die Tiere durch Genickschlag getötet. Das Ausbluten erfolgte durch Aufschneiden beider Carotiden. Die denervierten Zwerchfellhälften wurden mit einem Teil der Rippenwand entnommen und in von Carbogen (95% O₂, 5% CO₂) durchperlter Tyrodelösung von überflüssigem Muskel- und Bindegewebe freipräpariert. Anschließend wurden die Präparate in einen Plexiglasschuh gespannt und in ein Organbad von 70 ml gehängt, das ebenfalls mit Carbogen begaste Tyrodelösung enthielt. Die Badtemperatur betrug 28-30°C. Die Zwerchfelle wurden mit

zwei Reizelektroden in einer Frequenz von 16-18 Impulsen/min bei einer Dauer der Impulse von 0,1 msec gereizt. Die Kontraktionsamplitude wurde isometrisch mit Hilfe eines Dehnungsmeßstreifens (Grass FT. 03) auf einem Direktschreiber (Hellige Helco Scriptor) registriert.

Die Tyrodelösung setzte sich folgendermaßen zusammen:

NaCl 8,0 g; KCl 0,2 g; CaCl_2 0,2 g; MgCl_2 0,1 g; NaHCO_3 1,0 g; NaH_2PO_4 0,05 g; Glucose 1,0 g; Aqua dest. ad 1000 ml.

3) Phrenicus-Zwerchfell-Präparat der Ratte

Bei der Präparation des Nerv-Muskel-Präparates wurde die rechte oder linke Zwerchfellhälfte mit dem dazugehörigen Nervus phrenicus und einem Teil der Rippenwand aus dem Thorax der Ratte entfernt. Während des HerauslöSENS und anschließenden Abtragens von störendem Muskel-, Fett- und Bindegewebe war sorgfältig darauf zu achten, den Nerven nicht zu quetschen oder zu zerren. Der Plexiglasschuh, mit dem das Präparat in das Organbad eingebracht wurde, war so konstruiert, daß Nerv und Muskel von zwei getrennten Elektrodenpaaren abwechselnd jeweils 2,5 min lang gereizt werden konnten. Die Reizdauer der Impulse betrug 0,3 msec.

Die sonstigen Versuchsbedingungen entsprachen denen, die unter Absatz 2 angeführt sind.

4) statistische Auswertung der Versuchsergebnisse

Die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse wurde folgendermaßen durchgeführt:

- a) Standardabweichung des Mittelwertes $\bar{x}$ aus
n Messungen

$$s_{\bar{x}} = \pm \frac{s}{\sqrt{n}}$$

- b) Auf die Berechnung, wie weit der Unterschied der Mittelwerte zweier getrennter Meßreihen nur zufällig oder aber signifikant war, wurde verzichtet. Statt dessen wurden in den entsprechenden Abbildungen die Konfidenzbereiche der Mittelwerte eingezeichnet.

$$\text{Konfidenzbereich} = \bar{x} \pm t_{0,01} \cdot s_{\bar{x}}$$

Der Wert für $t_{0,01}$ war einer t-Tabelle zu entnehmen und richtete sich in seiner Größe nach der Zahl der einzelnen Messungen.

VERSUCHSERGEBNISSE

I. isolierte, chronisch denervierte Zwerchfelle von Ratten

Da an isolierten, nicht denervierten Rattenzwerchfellen, wie Vorversuche zeigten, durch Progesteronbiguazon in einer Konzentration bis zu 5×10^{-5} g/ml keine Kontraktionen auszulösen waren, wurden chronisch denervierte Zwerchfelle verwendet.

Nach der Denervation erhöht sich die Empfindlichkeit eines Muskels gegenüber depolarisierenden Substanzen beträchtlich. Die am ganzen Muskel wirksame Konzentration einer Verbindung liegt dann um Zehnerpotenzen niedriger als vor der Denervierung. AXELSSON und THESLEFF (1959), MILEDI (1960) sowie KLAUS, LÜLLMANN und MUSCHOLL (1961) führen diese Erscheinungen auf eine allmähliche Ausbreitung des empfindlichen Areals der neuromuskulären Endplatte über die gesamte Membranfläche der Muskelfaser zurück. Für die relative Unempfindlichkeit der Muskelfaser-Membran vor der Denervation soll die geringere Rezeptordichte der entscheidende Faktor sein.

An chronisch denervierten Zwerchfellen erzeugte Progesteronbiguazon in den Konzentrationen von 5×10^{-6} bis 5×10^{-5} g/ml bei isometrischer Registrierung konzentrationsabhängig verschieden starke Kontraktionen.

Wie aus Abb. 2a-c hervorgeht, stiegen die Fußpunkte der Einzelkontraktionen langsam an, erreichten einen Höchststand und näherten sich wieder der anfänglichen Grundlinie, ohne jedoch vollkommen zu ihr zurückzukehren.

Ein analoges Erscheinungsbild konnten MUSCHOLL und LÜLLMANN (1955) beobachten, als sie die Wirkung von ACh und C10 an chronisch denervierten Zwerchfellen der Ratte untersuchten.

Es gelang jedoch nicht, die Kontraktur-Effekte von Progesteronbiguazon in gleicher Stärke am selben Präparat zu wiederholen. So zeigte sich zwar nach Konzentrationen von 5×10^{-6} g/ml, daß, nach mehrmaligem Spülen mit Tyrodelösung innerhalb einer Stunde, eine geringe zweite Kontraktur auszulösen war. Wurden dagegen höhere Konzentrationen benutzt, unterblieb eine zweite Kontraktur völlig. Selbst zweistündige Ausspülversuche brachten keinen Erfolg.

Die Wirksamkeit von Progesteronbiguazon, eine Kontraktur zu erzeugen, soll im Folgenden durch die Beziehung zwischen Konzentration und Kontrakturbeginn bzw. dem Anstiegswinkel der Kontraktur ausgedrückt werden.

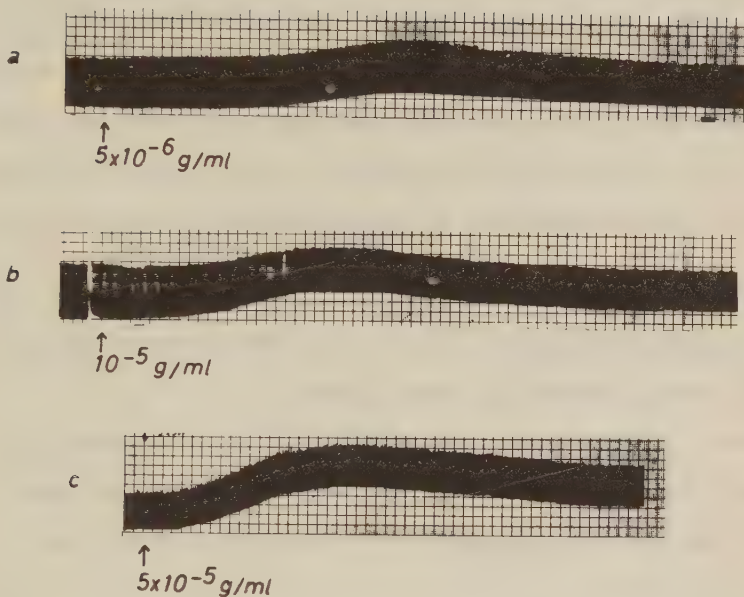


Abb.2a-c:

Mechanogramme von denervierten Rattenzwerchfellen;
Geschwindigkeit des Papiertransports = 6 mm/min; Frequenz
= 16-18 Impulse/min; Dauer der Impulse = 0,1 msec.

Progesteronbiguazon in den Konzentrationen:

a) $5 \times 10^{-6} \text{ g/ml}$ b) 10^{-5} g/ml c) $5 \times 10^{-5} \text{ g/ml}$

1) Konzentrations-Wirkungsbeziehung von
Progesteronbiguazon

Die zunehmende Wirksamkeit von Progesteronbiguazon, in steigenden Konzentrationen Kontraktionen auszulösen, wurde durch die Zeit, gerechnet vom Zeitpunkt der Gabe der Substanz bis zum Beginn der Kontraktur, sowie durch den Tangens (tg) des Steigungswinkels α der Kontraktur gekennzeichnet.

Um den Gang der Untersuchung zu verdeutlichen, wurde ein Mechanogramm gezeichnet (Abb. 3) und die für die Auswertung in Frage kommenden Größen benannt.

Die Zeit = a, gemessen in min. $Tg\alpha$ war gegeben durch die maximale Kontrakturnhöhe (y) und den zeitlichen Abstand vom Beginn bis zum Höhepunkt der Kontraktur (x), gemessen in mm.

Pro Konzentration von Progesteronbiguazon hatte man jeweils 8 Zwerchfelle zu testen.

Die Zunahme der Wirksamkeit an isolierten, chronisch denervierten Rattenzwerchfellen bei steigender Konzentration von Progesteronbiguazon ließ sich

1. an der Verkürzung von a feststellen. Im Mittel betrug diese Zeit 11,0 min, 6,9 min und 4,6 min entsprechend den Konzentrationen von 5×10^{-6} , 10^{-5} und 5×10^{-5} g/ml. Diese Abhängigkeit ist in Abb. 4 graphisch dargestellt.

2. vergrößerte sich $\operatorname{tg} \alpha$ im Mittel von 0,097 über 0,216 auf 0,501, was in Winkelgraden ausgedrückt den Steigungswinkeln von $5,5^{\circ}$, $12,2^{\circ}$ und $26,6^{\circ}$ entsprach (Abb. 5).

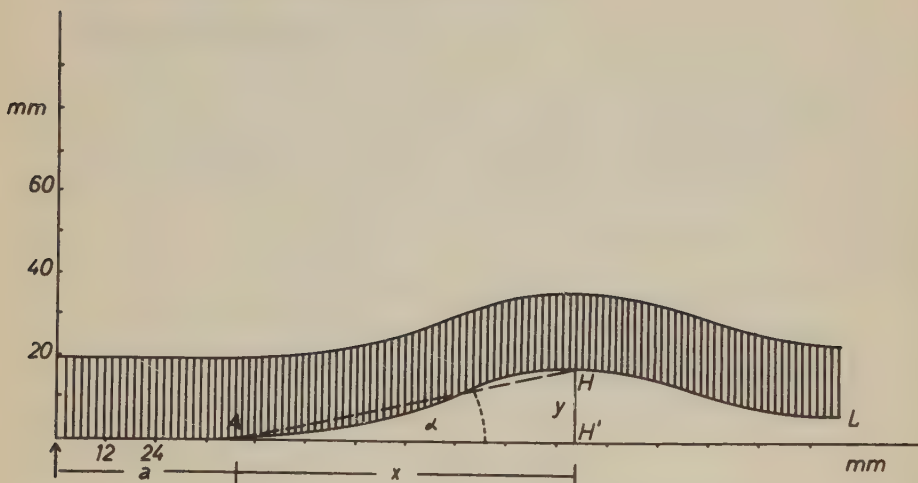


Abb.3:

Gezeichnetes Mechanogramm entsprechend Abb.2.

↑ = Gabe von Progesteronbiguazon

A = Zeitpunkt, an dem die Kontraktur beginnt

H = Höhepunkt der Kontraktur

H' = Projektion des Kontraktur-Höhepunktes auf die Abszisse

L = Linie der Fußpunkte der Einzelkontraktionen

a = Zeit zwischen der Gabe von Progesteronbiguazon und dem
Beginn der Kontraktur in min

x = Zeit zwischen Kontrakturbeginn und Kontraktur-Höhepunkt

y = maximale Kontrakturfhöhe in mm in mm

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{y}{x}$$

Abszisse: Zeit in mm, 6 mm entsprechen 1 min

Ordinate: Kontrakturfhöhe in mm

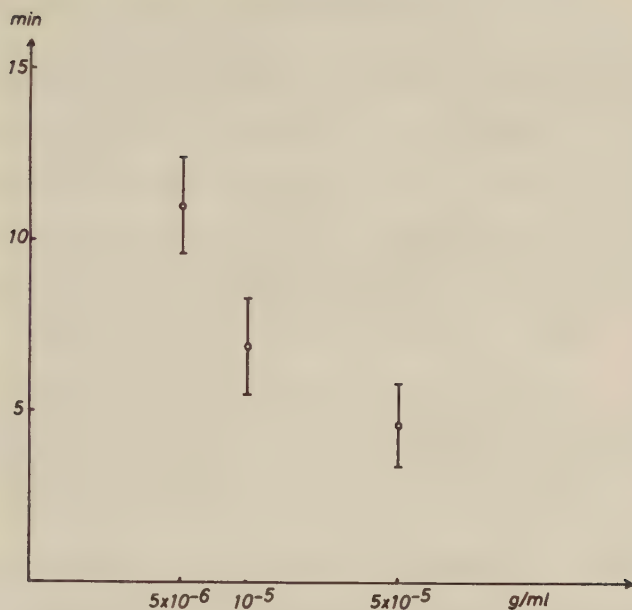


Abb.4:

Abhängigkeit zwischen der Zeit bis zum Kontrakturbeginn
(= a in Abb.3) und der Konzentration von Progesteronbi-
guazon.

Abszisse: Konzentrationen von Progesteronbiguazon
= 5×10^{-6} , 10^{-5} und 5×10^{-5} g/ml

Ordinate: Zeit in min

Die Markierungen geben die Mittelwerte mit ihren Konfi-
denzbereichen an.

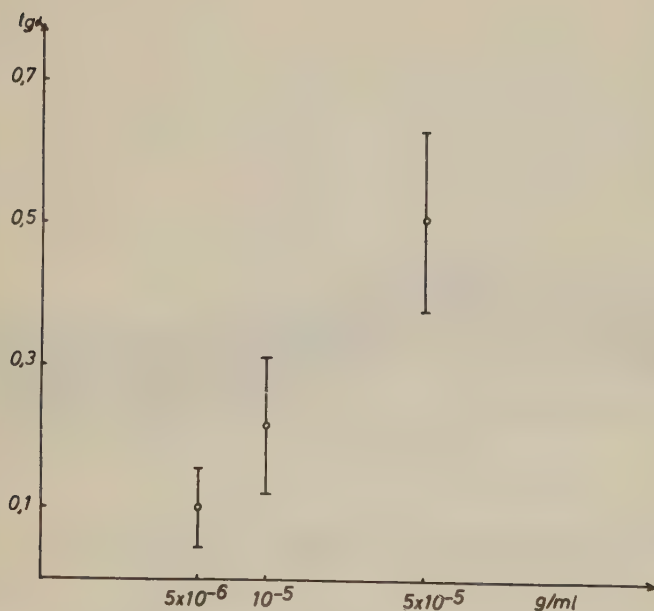


Abb.5:

Abhängigkeit zwischen $\text{tg } \alpha$ und der Konzentration von Progesteronbiguazon.

Abszisse: Konzentration von Progesteronbiguazon
= 5×10^{-6} , 10^{-5} und 5×10^{-5} g/ml

Ordinate: $\text{tg } \alpha$

Die Markierungen geben die Mittelwerte mit ihren Konfidenzbereichen an.

2) Der Einfluß von d-Tubocurarin (dTc) auf die
Kontraktur durch Progesteronbiguazon

Um Genaueres über den zur Kontraktur führenden Mechanismus von Progesteronbiguazon zu erfahren, sollte eine Hemmung des Effektes mit dTc versucht werden. Der Antagonismus von dTc gegenüber der depolarisierenden Wirkung von ACh und ClO ist bekannt (JARCHO et al. (1951); PATON (1951); RANDALL (1951) und KRAUPP et al. (1956)).

Falls dTc die Kontraktur hemmen würde, wäre eine Depolarisation der Muskelfaser-Membran durch Progesteronbiguazon wahrscheinlich.

Untersuchungen von FLECKENSTEIN, EIGLER und BRUCH (1955) sowie von LÜLLMANN, MUSCHOLL und PRACHT (1959) ergaben, daß dTc eine große Affinität zum Rezeptor besitzt.

ACh-Kontrakturen konnten schon vollständig aufgehoben werden, wenn die Konzentrationen von dTc eine Zehnerpotenz unter denen von ACh lagen.

Im folgenden Versuch wurde die dTc-Konzentration von 10^{-5} g/ml benutzt, um eine ausreichende Blockade zu garantieren. Curare wirkte 3 min auf das Präparat ein, bevor Progesteronbiguazon in den Konzentrationen von 5×10^{-6} , 10^{-5} und 5×10^{-5} g/ml der Badflüssigkeit zugegeben wurde.

Eine Verminderung der Progesteronbiguazon-Kontraktur gelang in keinem der Fälle (Abb. 6a-c). Es ließ sich sogar eine leicht verstärkte Kontraktur feststellen. Hier sollte jedoch nur der qualitative Befund berücksichtigt werden.

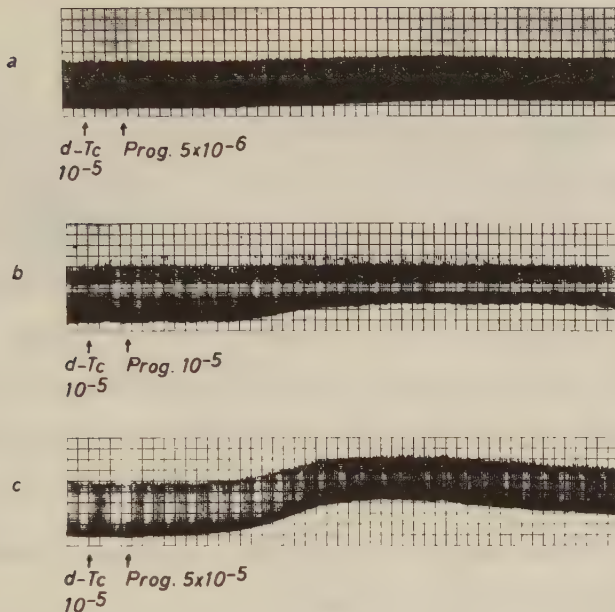


Abb.6a-c:

Mechanogramme von denervierten Rattenzwerchfellen.

Geschwindigkeit des Papiertransports = 6 mm/min; Frequenz = 16-18 Impulse/min; Dauer der Impulse = 0,1 msec; dT_c in der Konzentration von 10^{-5} g/ml; Progesteronbiguazon in den Konzentrationen

a) 5×10^{-6} g/ml b) 10^{-5} g/ml c) 5×10^{-5} g/ml

Die Empfindlichkeit der Meßapparatur war um den Faktor 2,5 verringert, so daß eine Kontrakturhöhe von 2 mm einer Höhe von vergleichsweise 5 mm in Abb.2 entsprach.

3) Der Einfluß von Procain (Novocain) auf die Kontraktur durch Progesteronbiguazon

Da sich die Progesteronbiguazon-Kontraktur nicht mit Curare verhindern oder herabsetzen ließ, wurde der Einfluß von Procain geprüft.

Die Wirkung von Lokalanästhetica auf das Membranpotential untersuchten FLECKENSTEIN und RICHTER (1953), FLECKENSTEIN (1956) und STÄMPFLI (1956). Lokalanästhetica hemmen verschiedene an Nerv und Muskel ablaufende Reaktionen (Erregung, Erregungsleitung, Muskelzuckung und Muskelkontraktur), an deren Entstehung Ionen-Ströme beteiligt sind.

In diesem Versuch wurden 7 isolierte, chronisch denervierte Rattenzwerchfelle verwendet.

Eine Kontraktur, hervorgerufen durch ACh in der Konzentration von 2×10^{-6} g/ml, bewies, daß der Muskel tatsächlich denerviert war. Nach zweimaligem Spülen mit Tyrodelösung innerhalb von 15 min wurden die Muskeln 5 min lang mit Procain in der Konzentration von 10^{-4} g/ml behandelt, bevor Progesteronbiguazon in der Konzentration von 5×10^{-5} g/ml hinzupipettiert wurde.

Procain unterdrückte in der Mehrzahl der Fälle die Kontraktur vollständig (Abb. 7). Nur an zwei der 7 Präparate machte sich noch andeutungsweise eine Kontraktur bemerkbar, die sich neben späterem Beginn durch zeitliche Verlängerung und wesentlich verminderte Amplitude auszeichnete.

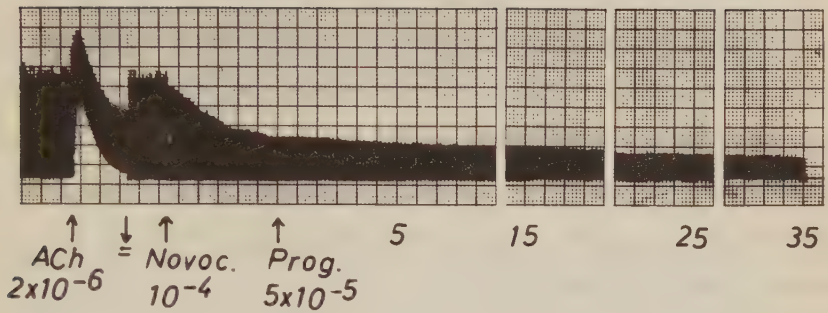


Abb. 7:

Mechanogramm eines denervierten Rattenzwerchfelles;

Geschwindigkeit des Papiertransports = 6 mm/min;

Frequenz = 16-18 Impulse/min; Dauer der Impulse = 0,1 msec.

Konzentrationen der Substanzen:

ACh 2×10^{-6} g/ml, Novocain 10^{-4} g/ml, Progesteron=
biguazon 5×10^{-5} g/ml

Zahlenangaben = Zeit in min nach Gabe von Progesteronbigu-
azon

↓ = zweimaliges Spülen mit Tyrodelösung

4) Der Einfluß von Ca-Ionen auf die Kontraktur durch Progesteronbiguazon

Auf Entzug von Ca-Ionen durch mehrfaches Spülen mit Ca^{++} -freier Tyrodelösung reagierte das denervierte Zwerchfell mit einer fortschreitenden Abnahme der Kontraktionsamplitude. In gleichem Maße wurde auch die Höhe der ACh-Kontrakturen vermindert (Abb. 8, 1.Ausschnitt).

KRAUPP et al. machten diese Erfahrung schon 1956 an der denervierten Froschmuskulatur.

Für die rasche Ermüdbarkeit Ca^{++} -verarmter Muskeln schien BRECHT, KUTSCHA und PAUSCHINGER (1963) weniger eine Insuffizienz der mechanischen Ankoppelung als vielmehr eine fortschreitende Depolarisation der Muskelfaser-Membran verantwortlich zu sein.

In diesem Versuch wurden 5 denervierte Rattenzwerchfelle geprüft. Sobald am Ca^{++} -verarmten Muskel auf elektrische Reize keine Kontraktionen und auf Gabe von ACh keine Kontrakturen mehr erfolgten, wurde Progesteronbiguazon in der Konzentration von 10^{-5} g/ml in die Badflüssigkeit pipettiert. Innerhalb einer Wartezeit von 45 min zeigte sich keine Kontraktur. Fügte man jetzt 1,8 mM CaCl_2 hinzu, trat sie nach ca. 1 min wieder in Erscheinung (Abb. 8, 3.Ausschnitt). Um die Kontraktur durch Progesteronbiguazon von einer möglichen Kontraktur durch alleinige Ca^{++} -Gaben unterscheiden zu können, wurden Ca-Ionen jeweils vor und nach der Progesteronbiguazon-

Kontraktur der Badflüssigkeit zugesetzt (Abb. 8, 2. und 4. Ausschnitt). Die alleinige Ca-Zugabe rief keine Kontraktur hervor.

Der Muskel, der Ca^{++} -verarmt auf Progesteronbiguazon nicht mit einer Kontraktur antwortete, war nach CaCl_2 -Zusatz dazu wieder in der Lage. Ebenso ließen sich jetzt wieder ACh-Kontrakturen auslösen.

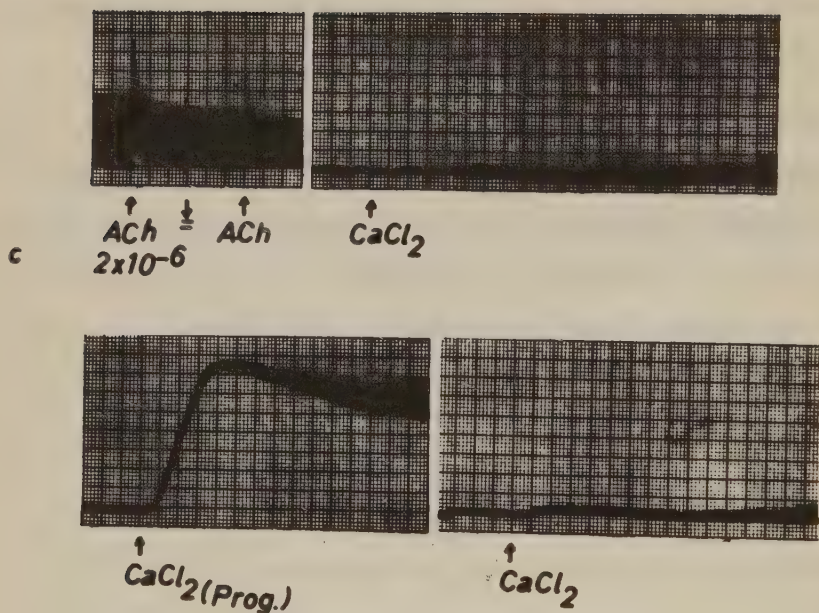


Abb.8:

Mechanogramm eines denervierten Rattenzwerchfelles;
Geschwindigkeit des Papiertransports = 6 mm/min; Frequenz
= 16-18 Impulse/min; Dauer der Impulse = 0,1 msec.

Der Muskel war in Ca⁺⁺-freier Tyrodelösung aufgehängt.

1. Ausschnitt: Abwechselnd wurde der Badflüssigkeit ACh
(2x10⁻⁶ g/ml) zugesetzt und anschließend
zweimal gespült (↓) bis weder Kontraktio-
nen noch ACh-Kontrakturen zu verzeichnen
waren. Fortsetzung auf der nächsten Seite.

2. und 4. Ausschnitt: Zugabe von 1,8 mM CaCl_2

3. Ausschnitt: $\text{CaCl}_2(\text{Prog.})$ bedeutet die Zugabe von 1,8 mM CaCl_2 , 45 min nachdem Progesteronbiguanon (10^{-5} g/ml) in die Badflüssigkeit pipettiert worden war und keine Kontraktur hervorgerufen hatte.

5) Die kontrakturdämpfende Wirkung von
Progesteronbiguazon

Für diesen Versuch wurden Zwerchfelle verwendet, deren Denervation 20-30 Tage zurücklag.

Nach Untersuchungen von MUSCHOLL und LÜLLMANN (1955) reagierten denervierte Rattenzwerchfelle 2-3 Wochen nach erfolgter Denervation mit größter Empfindlichkeit auf die Depolarisation durch ACh und ClO, die sich in Form von stärker ausgeprägten Kontrakturen bemerkbar machte. Von diesem optimalen Intervall an nahm die Empfindlichkeit allmählich wieder ab.

Da für den Kontraktur-Mechanismus von Progesteronbiguazon ebenfalls eine Membran-Depolarisation möglich ist, sollte die Abhängigkeit der Empfindlichkeit von der Denervationsdauer dazu ausgenutzt werden, eine eigene, unerwünschte Kontrakturwirkung vonseiten des Progesteronbiguazons einzuschränken. Diese Maßnahme wurde durch ein Umschalten der Meßapparatur auf einen weniger empfindlichen Bereich unterstützt. Diese Verschleierung des Kontrakturbildes ließ sich in sofern verantworten, als diesbezüglich keine Vergleiche zu den vorhergehenden Versuchen angestellt werden sollten.

Kennzeichnend für die weiteren Bedingungen war eine konstante ACh-Konzentration von 5×10^{-6} g/ml.

Für jedes einzelne Zwerchfell galt folgende Durchführung des Versuches:

Zunächst wurde ACh in die Badflüssigkeit gebracht, die ACh-Kontraktur abgewartet, danach innerhalb von 15 min zweimal gespült und dann Progesteronbiguazon (10^{-7} g/ml) hinzupipettiert. Es wirkte eine bestimmte Zeit auf das Präparat ein, bevor erneut ACh gegeben wurde. Die ACh-Kontraktur nach Vorgabe von Progesteronbiguazon (1. ACh in Abb. 9 a und b) zeigte eine geringere Höhe als die am Anfang des Versuches. Darauf wurde abwechselnd gespült und ACh gegeben bis die Kontrakturnhöhe auf ACh-Gaben wieder der am Beginn entsprach. Bei gleicher Einwirkzeit prüfte man nun die nächst höhere Konzentration von Progesteronbiguazon (5×10^{-7} g/ml) und verfuhr weiter wie oben angegeben bis zu 10^{-5} g/ml.

In dieser Weise wurden insgesamt 3 Gruppen zu je 5 Zwerchfellen untersucht und für jede einzelne Gruppe die Einwirkzeit von Progesteronbiguazon (5, 10 und 15 min) variiert.

Die Abb.9a veranschaulicht in ungekürztem zeitlichen Ablauf die Verkleinerung der betreffenden ACh-Kontraktur (1. ACh) sowie den Spülprozeß.

Abb. 10a zeigt die verminderten ACh-Kontrakturen (1. ACh) nach steigender Progesteronbiguazon-Konzentration und einer Einwirkzeit von 5 min als Ausschnitte aneinandereiht an einem Zwerchfell. Bei Abb. 10 b und c betrug die Einwirkzeit 10 bzw. 15 min.

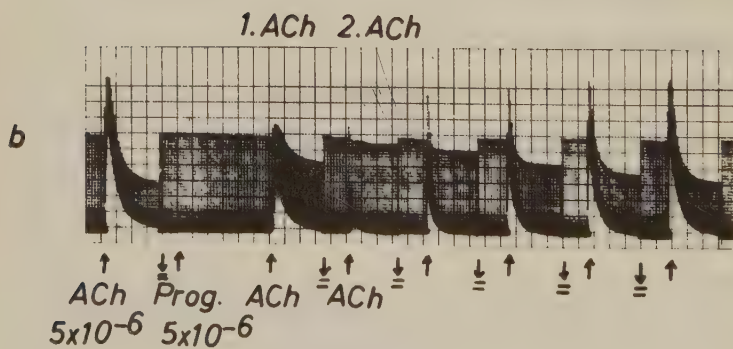
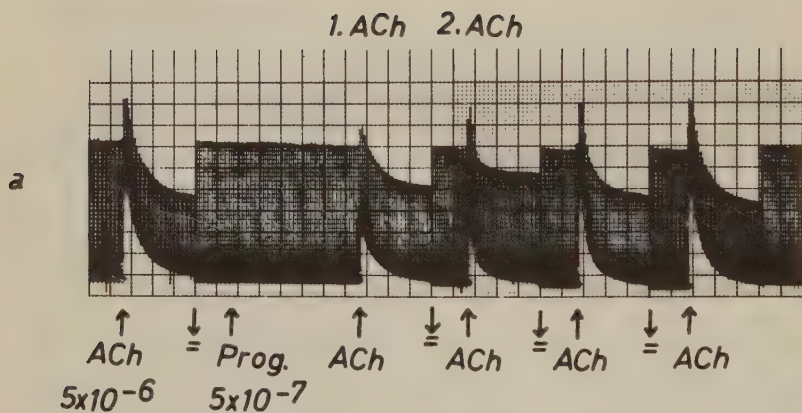


Abb. 9 a und b:

Erklärung s. nächste Seite und Text

zu Abb.9 a und b:

Mechanogramme von denervierten Rattenzwerchfellen;

Geschwindigkeit des Papiertransportes = 6 mm/min; Frequenz
= 16-18 Impulse/min; Dauer der Impulse = 0,1 msec.

ACh in der Konzentration von 5×10^{-6} g/ml;

↓ = zweimaliges Spülen mit Tyrodelösung; Einwirkzeit
von Progesteronbiguazon = 5 min; weitere Einzelheiten
s. Text.

a) Konzentration von Progesteronbiguazon = 5×10^{-7} g/ml

b) Konzentration von Progesteronbiguazon = 5×10^{-6} g/ml

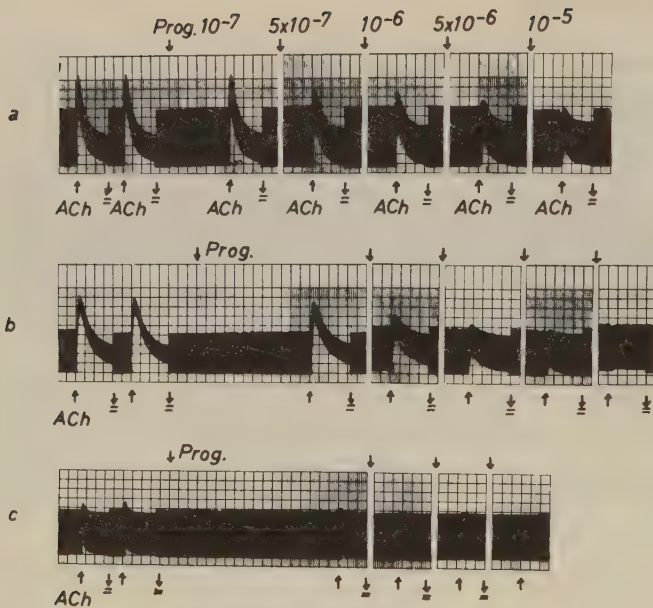


Abb. 10a-c:

Mechanogramme von denervierten Rattenzwerchfellen; Geschwindigkeit des Papiertransports = 6 mm/min; Frequenz = 16-18 Impulse/min; Dauer der Impulse = 0,1 msec; Die Konzentration von ACh betrug in allen Fällen 5×10^{-6} g/ml.

$\underline{\underline{\downarrow}}$ = zweimaliges Spülen mit Tyrodelösung; Konzentrationen von Progesteronbiguazon = 10^{-7} , 5×10^{-7} , 10^{-6} , 5×10^{-6} und 10^{-5} g/ml.

Zwischen den Bildausschnitten lag jeweils der Spülprozeß wie er in Abb. 9 dargestellt ist und die Gabe von Progesteronbiguazon. Einwirkzeit von Progesteronbiguazon:

a) 5 min

b) 10 min

c) 15 min

Den Versuchsergebnissen war zu entnehmen, daß sich die ACh-Kontraktionen mit steigender Konzentration von Progesteronbiguazon stärker hemmen ließen, und daß die Hemmung desto ausgeprägter war, je länger Progesteronbiguazon auf das Präparat einwirkte. Hinzukam eine Verlängerung der Spülzeit bei höheren Konzentrationen und längerer Einwirkzeit bis die Reaktion des Muskels auf ACh wieder normal war.

In der Abb. 11 wird graphisch dargestellt, wie sich die Höhe der ACh-Kontraktur in Abhängigkeit von der Konzentration und der Einwirkzeit von Progesteronbiguazon prozentual zur anfänglichen ACh-Kontraktur verminderte. Für jede einzelne Kurve war die Einwirkzeit bei den verschiedenen Konzentrationen gleich. Auf die Angaben der Konfidenzbereiche wurde hier der Übersichtlichkeit wegen verzichtet. In Abb. 12 sind sie für die Einwirkzeiten von 5 und 15 min eingezeichnet.

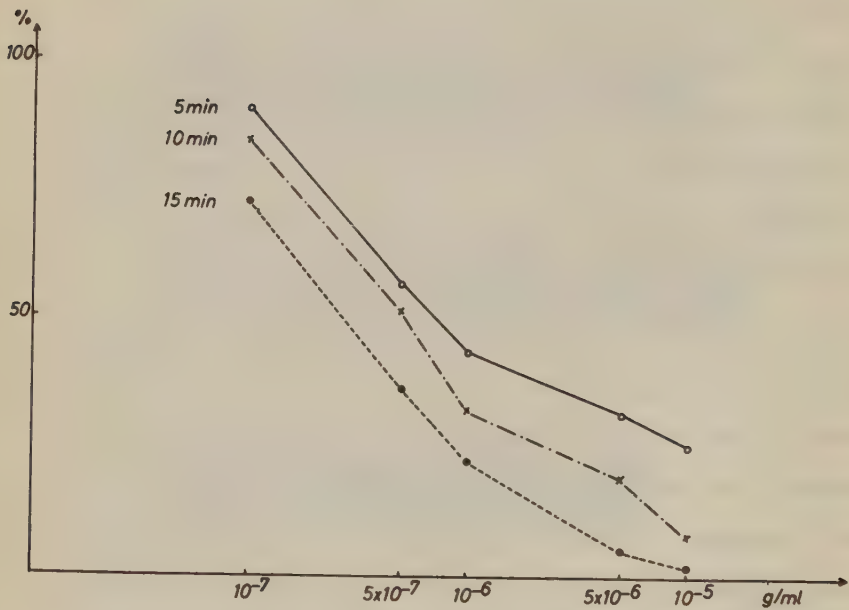


Abb. 11:

Verminderung der sog. 1. ACh-Kontraktur durch Progesteronbiguazon nach einer Einwirkzeit von 5, 10 und 15 min. Die einzelnen Markierungen bezeichnen die Mittelwerte ohne ihre Konfidenzbereiche.

Abszisse: Konzentrationen von Progesteronbiguazon

Ordinate: Höhe der 1. ACh-Kontrakturen in % von der anfänglichen Höhe der ACh-Kontraktur

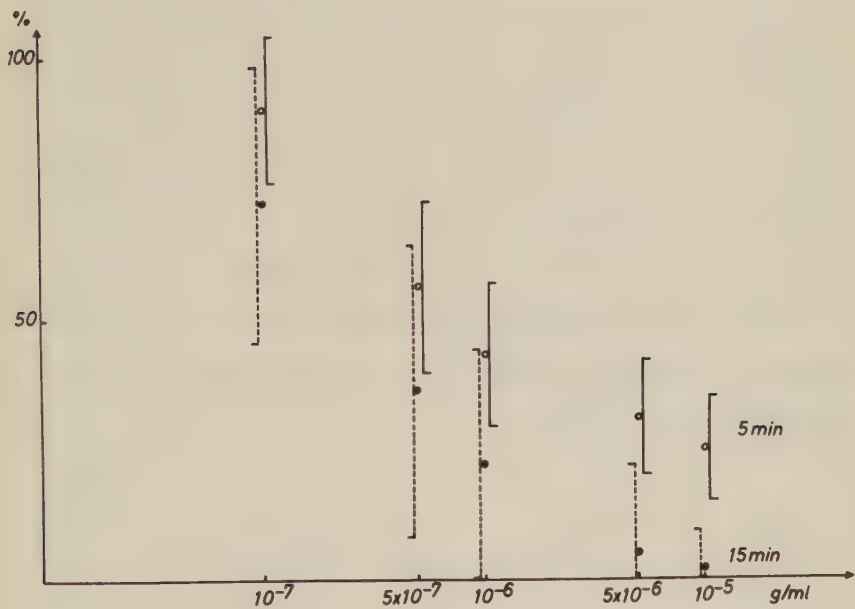


Abb. 12:

Verminderung der sog. 1. ACh-Kontraktur durch Progesteronbiguazon nach einer Einwirkzeit von 5 und 15 min mit eingezeichneten Konfidenzbereichen für die Mittelwerte.

Abszisse: s. Abb. 11

Ordinate: s. Abb. 11

Auch auf die in Abb. 9 a und b mit 2. ACh benannte ACh-Kontraktur sei hingewiesen. Gab man Progesteronbiguazon in der Konzentration von 10^{-7} g/ml bis 10^{-6} g/ml, so war die zweite ACh-Kontraktur stets höher als die erste (Abb. 9a). In den Konzentrationsbereichen von 5×10^{-6} und 10^{-5} g/ml jedoch fiel die zweite ACh-Kontraktur gegenüber der ersten kleiner aus (Abb. 9b).

Es machte sich also trotz zweimaligen Spülens innerhalb von 15 min noch nachträglich eine Verminderung der ACh-Kontraktur bemerkbar. Dieses Ergebnis ist in Abb. 13 dargestellt.

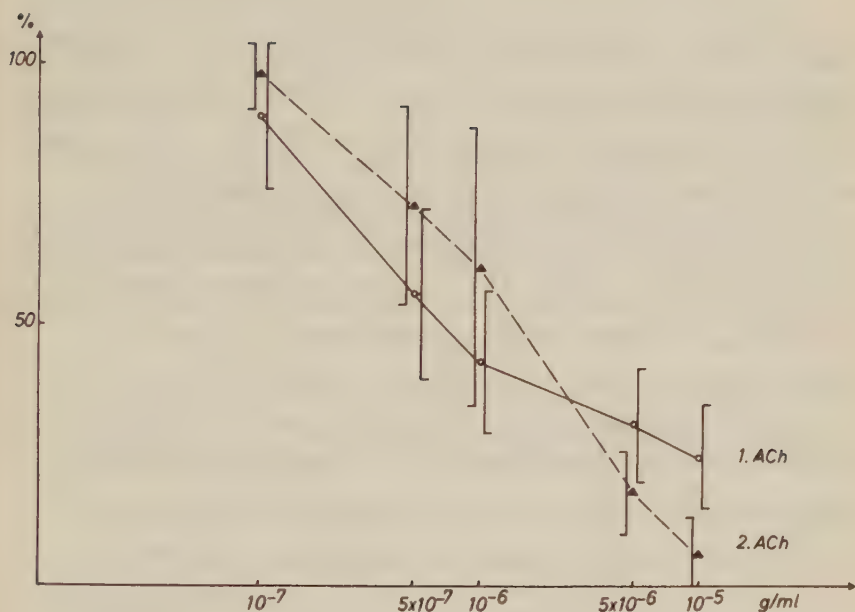


Abb. 13:

Verminderung der sog. 2. ACh-Kontraktur durch Progesteronbiguazon im Vergleich zu der 1. ACh-Kontraktur nach einer Einwirkzeit von 5 min.

Die Markierungen bezeichnen die Mittelwerte mit ihren Konfidenzbereichen.

Abszisse: s. Abb. 11

Ordinate: Höhe der 2. und 1. ACh-Kontraktur in % von
der anfänglichen Höhe der ACh-Kontraktur

II. Phrenicus-Zwerchfell-Präparat der Ratte

dTc hemmt am Nerv-Muskel-Präparat bekanntlich die neuromuskuläre Erregungsübertragung. Die Kontraktionsamplitude bei elektrischer Reizung über den Nerven (indirekte Reizung) nimmt ab, die bei Reizung des Muskels selbst (direkte Reizung) bleibt unverändert. Den gleichen Effekt erzielt auch C10 (JARCHO et al. (1951); PATON (1951); LÜLLMANN und BRUNNER (1954) und ERDMANN, DAL RI und SCHMIDT (1963)).

Während Curare die neuromuskuläre Erregungsübertragung hemmt, ohne die elektrischen Eigenschaften der Membran bzw. der Endplattenregion zu beeinflussen, kommt es durch C10, abgesehen von einer späteren curareartigen Komponente, zunächst zur Depolarisation.

RANDALL (1951) trennte die beiden Wirkungsmechanismen nach Versuchen am Nerv-Muskel-Präparat des M. tibialis ant. der Katze, indem er die Blockade durch Curare-Antagonisten wie Prostigmin und Edrophonium aufzuheben versuchte.

Der dTc-Block wurde beseitigt, der durch C10 dagegen vertieft. Damit war es möglich, eine Einteilung zwischen curareartiger oder C10-artiger Wirkweise vorzunehmen.

1) Hemmung der neuromuskulären Erregungsübertragung
durch Progesteronbiguazon

Unter der Wirkung von Progesteronbiguazon in den Konzentrationen von 10^{-6} bis 10^{-4} g/ml wurde die Übertragung der Erregung gehemmt. Eine steigende Konzentration hatte eine zunehmende Verminderung der Kontraktions-Amplitude bei indirekter Reizung zur Folge. In geringem Maße wurde auch die Zuckung bei direkter Reizung beeinflusst (Abb. 14).

Die Zahl der untersuchten Zwerchfelle lag zwischen 5 und 9 Präparaten pro Konzentration von Progesteronbiguazon.

Die Abb. 15 zeigt die Abnahme der Kontraktions-Amplitude bei direkter und indirekter Reizung in Prozent von der anfänglichen Höhe.

Neben der konzentrationsabhängigen Lähmung an der Endplatte trat außerdem mit steigender Konzentration von Progesteronbiguazon zeitlich eine Verzögerung auf bis die Hemmung endgültig ausgeprägt war. Das heißt, der Zeitpunkt, an dem sich die Kontraktionsausschläge nicht mehr veränderten, machte sich zunehmend später bemerkbar (Abb. 14 und Abb. 16).

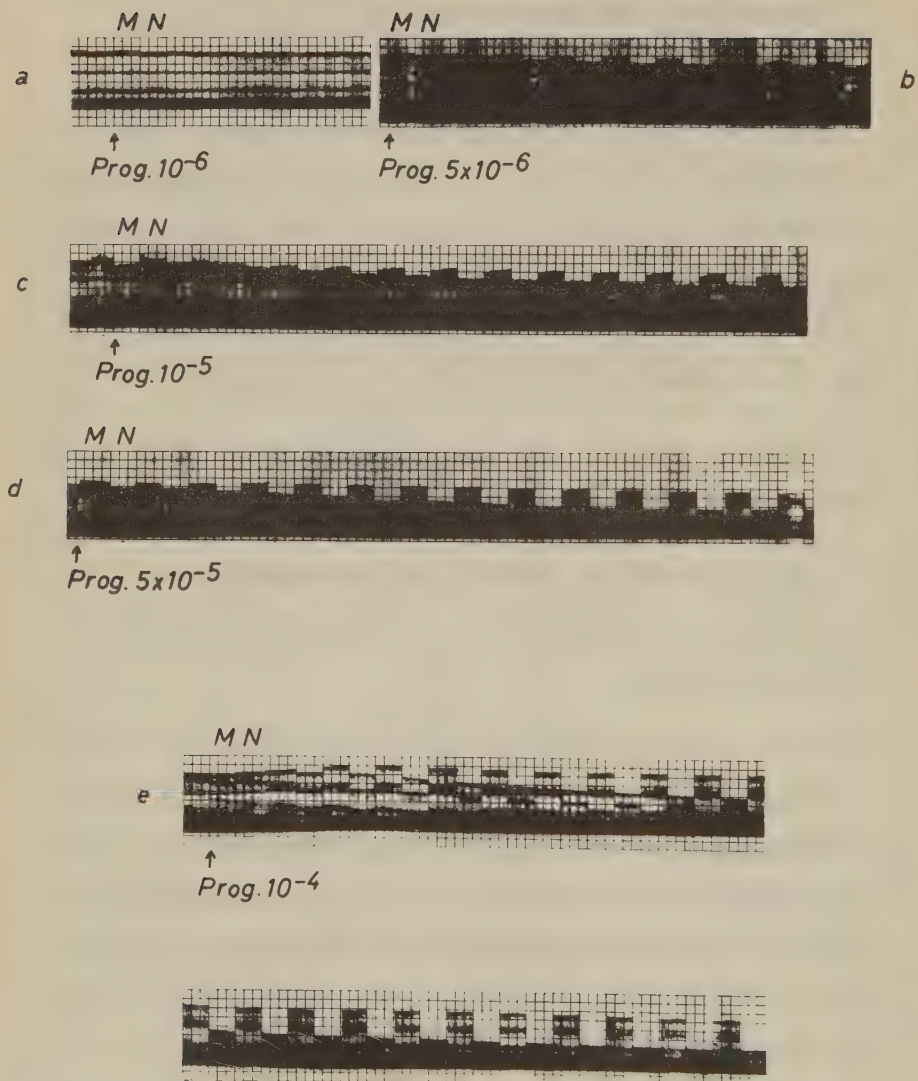


Abb. 14a-e:

Erklärung s. nächste Seite

zu Abb.14a-e:

Mechanogramme von 5 Phrenicus-Zwerchfell-Präparaten der Ratte, die zeigen, in welcher Weise die verschiedenen Konzentrationen von Progesteronbiguazon die Kontraktions-Amplitude bei indirekter Reizung (N) und direkter Reizung (M) beeinflussen.

Geschwindigkeit des Papiertransports = 6 mm/min;

Frequenz = 16-18 Impulse/min; Dauer der Impulse = 0,3 msec.

Progesteronbiguazon in den Konzentrationen:

- | | | |
|----------------------------|----------------------------|-------------------|
| a) 10^{-6} g/ml | b) 5×10^{-6} g/ml | c) 10^{-5} g/ml |
| d) 5×10^{-5} g/ml | e) 10^{-4} g/ml | |

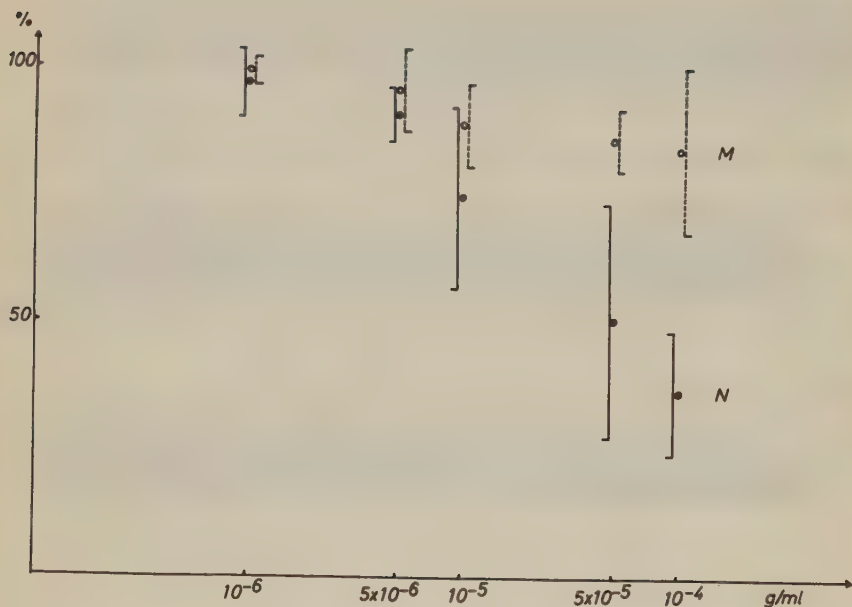


Abb.15:

Verminderung der Kontraktions-Amplitude am Phrenicus-Zwerchfell-Präparat der Ratte durch Progesteronbiguazon. Die Markierungen zeigen die Mittelwerte mit ihren Konfidenzbereichen für die Messungen bei indirekter Reizung (N) und direkter Reizung (M).

Abszisse: Konzentrationen von Progesteronbiguazon

Ordinate: Höhe der Kontraktions-Amplitude in % von der anfänglichen, normalen Kontraktionshöhe.

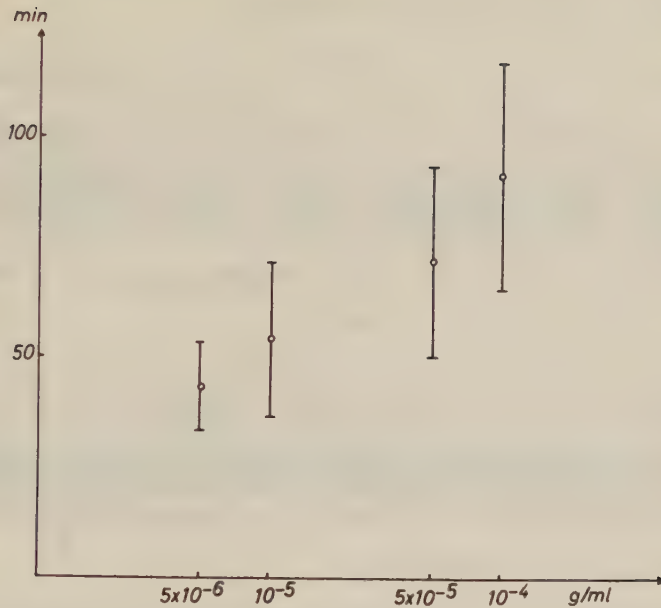


Abb.16:

Abhängigkeit zwischen der Zeit bis die Verkleinerung der Kontraktions-Amplituden abgeschlossen war und der Konzentration von Progesteronbiguazon. Eingezeichnet sind die Mittelwerte mit ihren Konfidenzbereichen.

Abszisse: Konzentrationen von Progesteronbiguazon

Ordinate: Zeit in min

2) Der Einfluß von Prostigmin auf die neuromuskuläre
Blockade durch Progesteronbiguazon

Prostigmin konnte den Progesteronbiguazon-Block nicht aufheben. Im Gegenteil, die Blockade wurde vertieft. Die Kontraktionen des Zwerchfells bei indirekter Reizung verschwanden nahezu vollkommen. Auch die Ausschläge bei direkter Reizung wurden, wenn auch in wesentlich geringerem Maße, zusätzlich verkleinert.

Durch wiederholtes Spülen mit Tyrodelösung wurden die Impulse über den N. phrenicus wieder zunehmend übertragen. Die Erholung war jedoch nur unvollständig, da die Zuckungen nur die Höhe erreichten, die schon bei Zusatz von Prostigmin bestanden hatte.

Außerdem stellte sich eine Nivellierung der Kontraktionsausschläge bei direkter und indirekter Reizung ein.

Abb. 17 zeigt das Mechanogramm zu diesem Versuch.

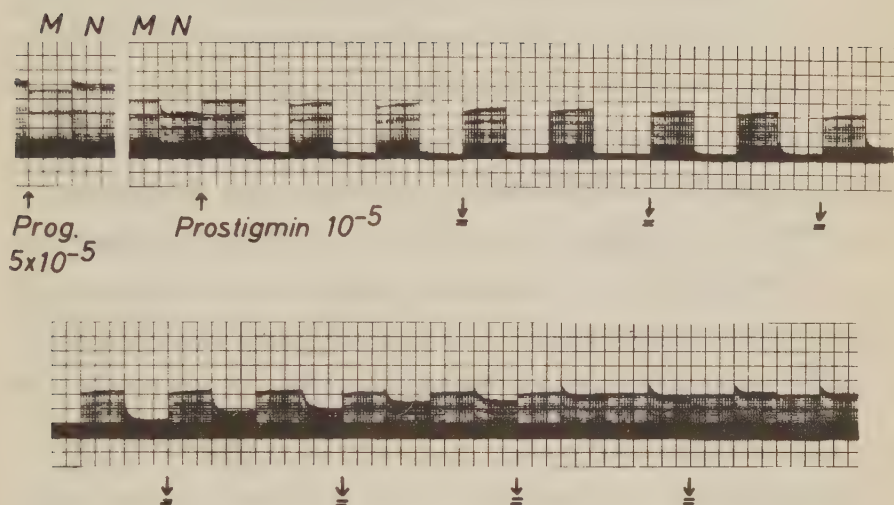


Abb.17:

Mechanogramm eines Phrenicus-Zwerchfell-Präparates der Ratte.

Geschwindigkeit des Papiertransports = 6 mm/min;

Frequenz = 16-18 Impulse/min; Dauer der Impulse = 0,3 msec.

M = Kontraktions-Amplitude bei direkter Reizung;

N = Kontraktions-Amplitude bei indirekter Reizung;

Prog. = Progesteronbiguazon;

bei $\downarrow$ wurde zweimal innerhalb von 15 min mit Tyrodelösung gespült. Zwischen der Gabe von Progesteronbiguazon und Prostigmin lagen ca. 80 min.

BESPRECHUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE

Progesteronbiguazon wurde auf Grund der vorhandenen quaternären Stickstoffatome im Molekül in der Entfernung von 12,5-13 Å daraufhin untersucht, ob es eine Wirkung auf die Rezeptoren der neuromuskulären Endplatte und der Muskelfaser-Membran besaß, wie das von den chemisch verwandten Muskelrelaxantien bekannt ist.

Es stellte sich heraus, daß unter der Wirkung von Progesteronbiguazon

1. an isolierten, chronisch denervierten Zwerchfellen von Ratten Kontrakturen auftraten, die sich proportional zur Konzentration stärker ausbildeten. An nicht denervierten Zwerchfellen konnten keine Kontrakturen hervorgerufen werden. Eine Depression der genannten Kontraktureffekte gelang regelmäßig durch Novocain und am Ca^{++} -verarmten Muskel. Diese Ergebnisse könnten für einen Depolarisationsmechanismus sprechen.

2. verursachte Progesteronbiguazon seinerseits an denervierten Zwerchfellen eine Dämpfung bzw. Aufhebung der ACh-Kontrakturen, sowie eine Erschwerung der neuromuskulären Erregungsübertragung am Phrenicus-Zwerchfell-Präparat. Es offenbarte hierdurch eine „curareartige“ Wirkungskomponente.

Progesteronbiguazon zeigte die biphasische Wirkung von Substanzen, die einerseits durch Depolarisation der Muskelfaser-Membran zu Kontrakturen führen, andererseits aber Kontrakturen antagonistisch beeinflussen. Denn für die Wirkung von Dekamethonium am Muskel ergab sich ebenfalls

1. eine durch Depolarisation der Muskelfaser-Membran bedingte Kontraktur (MUSCHOLL und LÜLLMANN (1955)) und
2. eine curareartige Hemmung gegenüber ACh-Effekten, sowie eine Erschwerung der Erregungsübertragung am Nerv-Muskel-Präparat (JARCHO et al. (1950 und 1951) und PATON (1951)).

Somit kann die Wirkung von Progesteronbiguazon zumindest als C10-ähnlich bezeichnet werden. Die zusätzliche Depression der Kontraktions-Amplitude bei indirekter Reizung durch Prostigmin am Nerv-Muskel-Präparat lieferte eine weitere Bestätigung für diese Annahme.

Allerdings stand bei Progesteronbiguazon die lähmende Komponente gegenüber der erregenden im Vordergrund. Die Kontrakturen traten bei Konzentrationen von 5×10^{-6} g/ml erstmals in Erscheinung, während die ACh-Kontrakturen schon bei Konzentrationen von 10^{-7} g/ml sichtbar gedämpft wurden.

Möglicherweise spielten in diesem Zusammenhang die Substituenten der quaternären Stickstoffatome die modifizierende Rolle. PATON und ZAIMIS beschrieben nämlich 1952, daß C10 fortschreitend zu einer kompetitiv blockie-

renden Verbindung wurde, wenn man die Methylgruppen successiv durch Äthylgruppen ersetzte. Eine ähnliche Wirkungsverschiebung war von Adipylcholin bekannt, welches die ACh-artigen Eigenschaften an der neuromuskulären Synapse verlor, sobald mehr als eine Methylgruppe gegen Äthylgruppen ausgewechselt waren (PATON und ZAIMIS (1952)). Untersuchungen von GINZEL, KLUPP und WERNER (1952) über die schrittweise Äthylierung von bisquaternären, aliphatischen Ammoniumverbindungen zeigten gleiche Verhältnisse. Nach ISSEKUTZ sen. (1952) besaßen die Derivate des Tetramethyl-diamino-diphenyl-methans eine Curarewirkung, die besonders durch Quaternisierung mit Propyl- und Butylradikalen verstärkt werden konnte.

Da beim Progesteronbiguazon der quaternäre Stickstoff ein Teil des Guanylhydrazonrestes ist, ließe sich daraus der vorherrschende Curareeffekt erklären. In gleicher Weise mochte sich das Ringsystem zwischen den Stickstoffatomen bemerkbar machen. Denn die Einbeziehung von aromatischen Ringsystemen zwischen die basischen Gruppen förderte laut PATON und ZAIMIS (1952) die kompetitiv blockierenden Eigenschaften einer Substanz entscheidend.

Eine Beurteilung der extrem langdauernden Blockade am neuromuskulären Rezeptor könnte sich zu einem Teil aus einer Arbeit von FLECKENSTEIN, EIGLER und BRUCH (1955) ergeben. Hier wurden Adsorptionsversuche an der Kollodi-

ummembran zur Differenzierung endplattenblockierender Pharmaka mit depolarisierender bzw. depolarisationshemmender Grundwirkung unternommen. Substanzen mit hauptsächlich depolarisierender Endplattenwirkung wurden von der Kollodiummembran relativ locker gebunden. Die zwei- und dreifache Äthylisierung von Succinylcholin und Adipinbischolin führte zu einer curareartigen Wirkung. Dieser Wirkungsumschlag ging gleichzeitig mit einer erheblichen Zunahme der Haftfestigkeit einher.

Dekamethonium stand, beurteilt nach seiner Adsorbierbarkeit und nach seinen blockierenden Eigenschaften, an der Grenze zwischen beiden Gruppen. Einfacher Ersatz einer Methylgruppe durch eine Äthylgruppe genügte auch hier, um die Haftfestigkeit an der Kollodiummembran bis zu einem für die depolarisationshemmenden Stoffe charakteristischen Grade zu steigern.

BRÜCKE, KOBINGER und KRAUPP (1955) waren der Meinung, daß die „van der Waals'schen Kräfte“ aromatischer Ringsysteme für eine besondere Affinität zu den Strukturen der Endplatte maßgeblich sein könnten.

Vielleicht stehen auch bei Progesteronbiguazon aromatische Ringstruktur und Affinität zum Rezeptor in einem ursächlichen Zusammenhang.

Aus den Versuchsergebnissen und deren Besprechung wurde abschließend folgendes Resultat gezogen:

Progesteronbisguanylhydrazon besaß auf Grund zweier quaternärer Stickstoffatome in nahezu optimalem Abstand von 12,5-13 Å eine Wirkung auf den neuromuskulären Rezeptor des Rattenzwerchfelles, die sich als Dekamethonium-ähnlich bezeichnen ließ. Da der quaternäre Stickstoff Bestandteil der Guanylhydrazonreste war, sowie durch die aromatische Ringstruktur, wurde das pharmakologische Verhalten in Richtung auf die kontrakturantagonistische Komponente verschoben. Das Ringsystem verschaffte Progesteronbisguanylhydrazon zusätzlich eine besondere Affinität zum Rezeptor.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkungen von Progesteronbisguanylhydrazon auf den Skelettmuskel wurden mit folgenden Methoden untersucht:

I. isoliertes, chronisch denerviertes Zwerchfell von Ratten

II. isoliertes Phrenicus-Zwerchfell-Präparat von Ratten

Die Versuche ergaben, daß Progesteronbisguanylhydrazon sowohl kontrakturerzeugend als auch kontrakturantagonistisch wirkte:

In Konzentrationen von 5×10^{-6} g/ml bis 5×10^{-5} g/ml verursachte es Kontrakturen an denervierten Zwerchfellen, die sich regelmäßig durch Zusatz von Procain sowie durch Verarmung an Calcium-Ionen verhindern, durch Curare jedoch nicht antagonistisch beeinflussen ließen.

Acetylcholin-Kontrakturen konnten mit steigender Konzentration von Progesteronbisguanylhydrazon (10^{-7} bis 10^{-5} g/ml) und zunehmender Einwirkzeit von 5, 10 und 15 min fortschreitend unterdrückt bzw. aufgehoben werden.

Am Phrenicus-Zwerchfell-Präparat zeigte Progesteronbisguanylhydrazon eine konzentrationsabhängige Erschwerung der neuromuskulären Erregungsübertragung, die durch Pro-

stigmin vertieft wurde.

Auf Grund des pharmakologischen Verhaltens wurde die Wirkung von Progesteronbisguanylhydrazon als Dekamethonium-ähnlich bezeichnet. Es verfügte über zwei quaternäre Stickstoffatome im Abstand von 12,5 bis 13 Å. Die Stickstoffatome waren Bestandteile der Guanylhydrazonreste. Als „Trägermolekül“ der Wirkgruppen fungierte ein Steroidgerüst.

Es wurde versucht, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Molekülstruktur und pharmakologischer Wirkung zu finden.

LITERATURVERZEICHNIS

(in alphabetischer Reihenfolge)

AXELSSON, J. and S. THESLEFF:

A study of supersensitivity in denervated mammalian skeletal muscle.

J. Physiol. (Lond.) 147 (1959), 178-193

BARLOW, R.B. and H.R. ING:

Curare-like action of polymethylene-bis-quaternary-ammonium salts.

Brit. J. Pharmacol. 3 (1948), 298-304

BOVET, D.:

Some aspects of the relationship between chemical constitution and curare-like activity.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 54 (1951), 407-437

BOVET, D. et F. BOVET-NITTI:

Medicaments du Système Nerveux Végétatif.

S. Karger. Basle (1948)

BRECHT, K., W. KUTSCHA und P. PAUSCHINGER:

Kontraktur, Zuckung und Calcium.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 277 (1963), 178-193

BRÜCKE, F., W. KOBINGER und O. KRAUPP:

Über den Antagonismus von Kongorot und anderen
Substanzen gegenüber quaternären Ammoniumbasen.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. 224 (1955),
123-136

DELLA BELLA, D., R. VILLAM und G.F. ZUANAZZI:

Über die curareähnliche Wirkung eines Disulfonium=
abkömmlings, des Succinyl-bis-sulfacholins.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. 229 (1956),
536-543

EHMER, A., K. JAHR, G. KUSCHINSKY, H. LÜLLMANN,

H. REUTER und U. WOLLERT:

Über die Herzglykosid-artige Wirkung von Progesteron=
bisguanylhydrazon (Progesteronbiguazon).

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. 248 (1964),
521-539

ERDMANN, W.D., H. DAL RI und G. SCHMIDT:

Die Bedeutung eines „synaptischen Transformationsprinzips“ für neuropharmakologische Effekte, demonstriert am Beispiel des Curarins.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exper. Path. 244 (1963), 351-361

FLECKENSTEIN, A.:

Die Biochemie der Muskelerregung.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exper. Path. 228 (1956), 46-65

FLECKENSTEIN, A., J. EIGLER und H. BRUCH:

Adsorptionsversuche an der Kolloidmembran zur Differenzierung endplattenblockierender Pharmaka mit depolarisierender bzw. depolarisationshemmender Grundwirkung.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exper. Path. 224 (1955), 483-495

FLECKENSTEIN, A. und F. RICHTER:

Weitere Untersuchungen über die Aufhebung der Kontrakturwirkung von Acetylcholin, Cholin, Neurin, Nicotin, Coniin, Veratrin, Kaliumchlorid und Rubidiumchlorid durch den Anelektrotonus.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 257 (1953), 1-11

GEIGY, J.R., A.G.:

Pharmazeutische Abteilung:

Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen,
Basel (1955)

GINZEL, K.H., H. KLUPP und G. WERNER:

Die Wirkungsweise einiger α, ω -bis-quaternärer
Ammoniumverbindungen an der Skelettmuskulatur.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. 215 (1952),
103-118

GINZEL, K.H., H. KLUPP, O. KRAUPP und G. WERNER:

Die neuromuskuläre Lähmung durch Polymethylen-
bis-phosphonium-Verbindungen.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. 217 (1953),
173-183

ISSEKUTZ, B. sen.:

Die Wirkung einiger neuer quaternärer Ammonium-
basen auf die neuromuskulären und ganglionären
Synapsen.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. 215 (1952),
283-298

JARCHO, L.W., B. BERMAN, C. EYZAGUIRRE and J.L.

LILIENTHAL:

Curarization of denervated muscle.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 54 (1951), 337-346

JARCHO, L.W., C. EYZAGUIRRE, S.A. TALBOT and J.L.

LILIENTHAL:

Neuromuscular excitation: response of normal and denervated mammalian muscle to bis-trimethylammonium decane (C10) and to d-tubocurarine.

Amer. J. Physiol. 162 (1950), 475-488

KLAUS, W., H. LÜLLMANN und E. MUSCHOLL:

Wirkung von Acetylcholin auf den Kalium- und Natrium-Flux.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. 241 (1961), 281-291

KRAUPP, O., H. STORMANN, B. PILLAT und P.H. CLODI:

Kontraktionsverlauf und Kaliumfreisetzung durch Acetylcholin an der innervierten und denervierten Skelettmuskulatur bei verschiedenen Calcium-Konzentrationen.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. 229 (1956), 419-431

LÜLLMANN, H. und H. BRUNNER:

Ein isoliertes Nerv-Muskel-Präparat des *M. serratus* der Ratte.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. 223 (1954),
254-258

LÜLLMANN, H., E. MUSCHOLL und W. PRACHT:

Über die Wirkung von Acetylcholin auf die mechanischen und elektrischen Eigenschaften des denervierten Rattenzwerchfells unter dem Einfluß verschiedener Pharmaka.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. 237 (1959),
200-210

MILEDI, R.:

Junctional and extrajunctional acetylcholine receptors in skeletal muscle fibres.

J. Physiol. (Lond.) 151 (1960), 24-30

MUSCHOLL, E. und H. LÜLLMANN:

Die Wirkung von Acetylcholin, Dekamethonium und Curare am isolierten Rattenzwerchfell in Abhängigkeit von der Denervationsdauer.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. 226 (1955),
88-97

PATON, W.D.M.:

Pharmacology of decamethonium.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 54 (1951), 347-361

PATON, W.D.M. and E.J. ZAIMIS:

The pharmacological actions of polymethylene
bistrimethylammonium salts.

Brit. J. Pharmacol. 4 (1949), 381-400

PATON, W.D.M. and E.J. ZAIMIS:

The methonium compounds.

Pharmacol. Rev. 4 (1952), 218-248

RANDALL, L.O.:

Synthetic curare-like agents and their antagonists.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 54 (1951), 460-479

STÄMPFLI, R.:

Ionen-Theorie des Erregungsvorganges und ihre
möglichen Zusammenhänge mit der Biochemie.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. 228 (1956),
29-46

STUMPF, Ch. und O. KRAUPP:

Über die Natur der neuromuskulären Lähmung von
Hexamethylen-bis-carbaminoylcholin.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. 228 (1956),
202-203

THESLEFF, S.:

Effects of motor innervation on the chemical
sensitivity of skeletal muscle.

Physiol. Rev. 40 (1960), 734-752

ZAIMIS, E.J.:

The action of decamethonium on normal and de=
nervated mammalian muscle.

J. Physiol. (Lond.) 112 (1951), 176-190

ZAIMIS, E.J.:

Motor-endplate differences as a determining
factor in the mode of action of the neuromus=
cular blocking substances.

J. Physiol. (Lond.) 122 (1953), 238-251

LEBENS LAUF

Am 26. März 1939 wurde ich, Frank Bäck, als Sohn des Gewerbeassessors Dipl. Ing. Walter Bäck und seiner Ehefrau Gerda, geb. Wegner, in Görlitz geboren.

Im Herbst 1945 wurde ich in Berlin eingeschult und besuchte anschließend die Volksschulen in Gleschendorf/Holstein, Bad Schwartau und Kiel. Anfang 1951 wechselte ich auf das Neusprachlich-Naturwissenschaftliche Gymnasium in Kiel über und bestand an derselben Schule im Februar 1959 das Abitur.

Nach einem Jahr Wehrdienst in Itzehoe/Holstein begann ich im Mai 1960 mein Medizinstudium an der Christian Albrecht-Universität in Kiel, an der ich im April 1961 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung ablegte.

Vom Sommersemester 1961 bis zum Sommersemester 1963 studierte ich an der Philipps-Universität in Marburg, wo ich im April 1963 die Ärztliche Vorprüfung bestand.

Die folgenden beiden Semester war ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz immatrikuliert. Während dieser Zeit begann ich im November 1963 die Arbeit an meiner Dissertation am Pharmakologischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität. Seit dem Wintersemester 1964/65 studierte ich wieder in Marburg. Dort schloß ich das Medizinstudium im Februar 1967 mit dem Staatsexamen ab.

Seit April 1967 arbeitete ich als Medizinalassistent auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Brackenheim bei Heilbronn unter der Leitung von Herrn Dr. med. E. Broja.

